

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

12 MAR 2004

Rec'd PCT/PTO 15 JUL 2005

EP 04/000823

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



RECEIVED

22 MAR 2004

WIPO

PCT

10/542436

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 04 018.8
Anmeldetag: 01. Februar 2003
Anmelder/Inhaber: Evotec OAI AG, 22525 Hamburg/DE
Bezeichnung: Verfahren zum Reinigen einer
Flüssigkeitsfördervorrichtung
IPC: B 08 B, F 04 B, B 81 B

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 05. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Fausi

023322de/KB/we

24. Januar 2003

Verfahren zum Reinigen einer Flüssigkeitsfördervorrichtung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Reinigen einer Flüssigkeitsfördervorrichtung, insbesondere einer Mikropumpe in einer Dispensier- und/ oder Pipettiervorrichtung und/ oder anderen Mikrosystemen. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Entfernen von Gasblasen aus einer Flüssigkeitsfördervorrichtung.

Zum Dispensieren und Pipettieren von Flüssigkeitsmengen im Bereich weniger μl bis μl werden als Flüssigkeitsfördervorrichtung beispielsweise Mikropumpen eingesetzt, die Tropfen durch eine Düse der Dispensier- bzw. Pipettiervorrichtung ausstoßen. Derartige Dispensier- oder Pipettiervorrichtungen weisen als Mikropumpe eine Flüssigkeitskammer auf, in der eine Probenflüssigkeit oder eine Systemflüssigkeit enthalten ist. Eine Wand der Probenkammer ist beispielsweise elastisch, insbesondere als Membran ausgebildet. Auf die elastische Wand wirkt ein Impulsgeber, wie beispielsweise ein Piezo-Aktor, ein. Durch den Piezo-Aktor können in der Flüssigkeitskammer Druckimpulse erzeugt werden. Diese bewirken ein Abgeben von Flüssigkeitstropfen aus der Düse. Ferner können derartige Mikropumpen auch zum Fördern von Flüssigkeiten in Mikrosystemen, wie Chips und dgl., verwendet werden.

Prinzipbedingt sind Mikropumpen sehr störanfällig. Dies liegt in der sehr kleinen Dimensionierung und der hiermit verbundenen Empfindlichkeit für Ablagerungen und Verstopfungen. Beispielsweise kann das Vorhandensein einer Luftblase auf Grund Ihrer Kompressibilität dazu führen, dass auch bei Betätigen der Membran der Mikropumpe keine Förderwirkung oder eine zu geringe Förderwirkung auftritt. Des Weiteren können Oberflächenspannungseffekte die einwandfreie Funktion derartiger Mikropumpen beeinträchtigen. Insbesondere bei der Automatisierung, wie beispielsweise im Medium- oder Hochdurchsatzscreening, ist eine hohe Zuverlässigkeit derartiger Mikropumpen erforderlich. Ggf. dennoch auftretende Störungen sollten automatisch erkannt und behoben werden. Ein häufig auftretendes Problem bei Mikropumpen besteht beispielsweise darin, dass sich innerhalb der Flüssigkeitskammer Ablagerungen, beispielsweise aus Kristallisationen der in der Flüssigkeitskammer vorhandenen Flüssigkeit bilden. Ferner bilden sich innerhalb der Flüssigkeitskammer, einem mit der Flüssigkeitskammer verbundenen Kanal oder der Düse häufig Gasblasen, insbesondere Luftblasen. Dies führt häufig zum Ausfall der Mikropumpe. Bei in Dispensier- und Pipettiervorrichtungen eingesetzten Mikropumpen führen Gasblasen, sofern sie nicht unmittelbar zum Ausfall der Mikropumpe führen, zumindest zu einer Verfälschung der abgegebenen Tropfengröße und somit zu einer Verfälschung der abgegebenen Flüssigkeitsmenge.

Um Störungen bei derartigen Flüssigkeitsfördervorrichtungen zu vermeiden, ist es bekannt, die Flüssigkeitskammer in einem Reinigungsschritt mit Flüssigkeit zu spülen. Hierbei wird zum Spülen die in der Flüssigkeitskammer befindliche Flüssigkeit, d.h. die Proben- oder Systemflüssigkeit, verwendet. Es ist auch möglich, über eine gesonderte Verbindung der Flüssigkeitskammer mit einem Reservoir ein Spülen der Kammer mit Spülflüssigkeit durchzuführen. Derartige bekannte Spülverfahren sind jedoch zeitaufwendig. Dies ist insbesondere beim Verwenden von derartigen Flüssigkeitsfördervorrichtungen im Medium- oder Hochdurchsatzscreening nachteilig. Ferner ist bei bekannten Spülverfahren der Verbrauch an Flüssigkeit äußerst hoch. Dies ist insbesondere nachteilig, wenn

bei einer Dispensiervorrichtung das Spülen mit teurer Probenflüssigkeit erfolgen muss.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zum Reinigen einer Flüssigkeitsfördervorrichtung zu schaffen, mit dem ein schnelles und zuverlässiges Reinigen gewährleistet ist.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruchs 1.

Erfindungsgemäß wird das in der Flüssigkeitskammer der Flüssigkeitsfördervorrichtung vorhandene Medium, d.h. insbesondere die Flüssigkeit und vorhandene Verunreinigungen, während des Reinigungsschrittes, in dem ein Spülen der Flüssigkeitskammer erfolgt, in Schwingungen versetzt. Durch das Versetzen des Mediums in Schwingungen ist es möglich, auf in der Flüssigkeitskammer befindliche Verunreinigungen, insbesondere Gasblasen, derart einzuwirken, dass diese zerfallen. Sowohl Verunreinigungen, bei denen es sich sowohl um Partikel als auch Gasblasen handeln kann, zerfallen somit in kleinere Teilchen bzw. kleinere Blasen. Diese können leichter aus der Flüssigkeitskammer herausgespült werden. Hierdurch ist beispielsweise, wenn es sich bei der Flüssigkeitsfördervorrichtung um eine Dispensier- oder Pipettiervorrichtung handelt, ein Verstopfen der Düse auf Grund relativ großer Verunreinigungen vermieden. Durch das Versetzen des in der Flüssigkeitskammer befindlichen Mediums in Schwingungen und das dadurch hervorgerufene Zerfallen der Verunreinigungen, insbesondere der Gasblasen, können diese leichter aus der Flüssigkeitskammer herausgespült werden. Das Reinigen der Flüssigkeitskammer ist somit schneller möglich. Dies ist insbesondere bei automatischen Verfahren, wie dem Medium- oder Hochdurchsatzscreening von großem Vorteil. Es ist somit mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens möglich, die Reinigungszeiten erheblich zu verringern. Ferner ist durch das erfindungsgemäße Verfahren die Zuverlässigkeit erhöht, da größere Verunreinigungen zerfallen und somit zuverlässig aus der Flüssigkeitskammer entfernt werden können. Des Weiteren ist der Verbrauch an

Flüssigkeit bei einem Reinigungsschritt erheblich reduziert. Dies ist insbesondere bei Dispensiervorrichtungen, bei denen die Reinigung mit Hilfe von Probenflüssigkeit erfolgt, vorteilhaft.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Frequenz der in der Flüssigkeit auftretende Schwingungen während eines Reinigungsschritts variiert. Vorzugsweise wird hierzu die Frequenz eines Impulsgebers, der auf die Flüssigkeit einwirkt, variiert, wobei das Variieren der Frequenz des Impulsgebers ein Variieren der Schwingungsfrequenz des Mediums hervorruft. Besonders bevorzugt ist es, wenn hierzu als Impulsgeber ein Piezo-Aktor oder ein entsprechendes Bauelement verwendet wird. Handelt es sich bei der Flüssigkeitsfördervorrichtung um eine Dispensier- oder Pipettiervorrichtung, ist es besonders bevorzugt, den Impulsgeber, wie beispielsweise den Piezo-Aktor, durch den die Tropfenabgabe hervorgerufen wird, als auch Impulsgeber zum Erzeugen der Schwingungen in der Flüssigkeit zu verwenden. Dies hat den Vorteil, dass zur Durchführung des Reinigungsschritts einschließlich dem Spülen der Flüssigkeitskammer und dem erfindungsgemäßen Versetzen des Mediums in Schwingungen kein zusätzliches Bauteil erforderlich ist.

Das Variieren der Schwingungsfrequenz hat den Vorteil, dass Verunreinigungen bzw. Gasblasen unterschiedlicher Größe in Resonanz versetzt werden können und hierdurch der Zerfallsprozess ausgelöst wird. Das Variieren der Frequenz hat somit ein weiteres Verkürzen der Spülzeiten zur Folge. Hierdurch wird die Zuverlässigkeit der Flüssigkeitsfördervorrichtung erhöht und die zum Spülen erforderliche Flüssigkeitsmenge reduziert. Dies ist insbesondere beim Medium- und Hochdurchsatzscreening vorteilhaft. Die Frequenz bzw. die unterschiedlichen Frequenzen, die innerhalb eines Reinigungsschrittes erzeugt werden, können beispielsweise in Abhängigkeit der verwendeten Flüssigkeit und der sich hieraus beispielsweise ergebenden Gefahr größerer oder kleinerer Agglomerate vorteilhaft gewählt werden. Ebenso können die Frequenzen

beispielsweise darauf abgestimmt werden, dass eine Flüssigkeit stärker oder schwächer zum Ausgasen und somit zum Bilden von Gasblasen neigt.

Versuche haben gezeigt, dass eine Minimalfrequenz von mindestens 1 kHz, vorzugsweise mindestens 3 kHz insbesondere beim Auftreten von Gasblasen vorteilhaft ist. Sehr gute Ergebnisse können ferner erzielt werden, wenn die Maximalfrequenz höchstens 60 kHz, vorzugsweise höchstens 40 kHz beträgt. Innerhalb der Minimalfrequenz und der Maximalfrequenz erfolgt ein kontinuierliches oder stufenweises Verändern der Frequenz. Gute Reinigungsergebnisse können bei einem stufenweisen Erhöhen der Frequenz um 200 - 250 Hz je Schritt erzielt werden. Hierbei wird die Frequenz ausgehend von einer Minimalfrequenz vorzugsweise in Richtung der Maximalfrequenz erhöht. Da größere Blasen in immer kleiner Blasen zerfallen bzw. Partikel in immer kleinere Partikel zerfallen, ist es vorteilhaft, die Frequenz ausgehend von der Minimalfrequenz zu einer Maximalfrequenz zu erhöhen, da hierbei der Zerfall in möglichst kleine ausspülbare Blasen bzw. Partikel beschleunigt werden kann. Ebenso ist es jedoch auch möglich, die Frequenz ausgehend von einer Maximalfrequenz stufenweise oder kontinuierlich zu verringern. Ggf. sind auch Wechsel zwischen einzelnen Frequenzen möglich, so dass innerhalb eines Reinigungsschrittes die Frequenzen mehrfach erhöht und erniedrigt werden. Des Weiteren ist eine Kombination beider Prozesse möglich.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand einer bevorzugten Ausführungsform unter Bezugnahme auf die anliegenden Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Vorderansicht einer
Flüssigkeitsfördervorrichtung,

Fig. 2 eine schematische Schnittansicht entlang der Linie II-II in Fig. 1,

Fig. 3 ein Beispiel eines Anregungssignals zur Anregung von Piezo-Aktoren, und

Fig. 4 einen erfindungsgemäßen Frequenzverlauf während eines Reinigungsschritts.

Bei der in den Fig. 1 und 2 dargestellten Flüssigkeitsfördervorrichtung 10 handelt es sich beispielsweise um eine Dispensiervorrichtung. Diese weist eine Flüssigkeitskammer 12 auf, die über einen Kanal 14 mit einem Reservoir verbunden ist. Bei einer Dispensiervorrichtung ist in dem Reservoir die durch eine Düse 16 in Form von Tropfen 18 abgegebene Probenflüssigkeit vorhanden. Auf die in der Flüssigkeitskammer 12 befindliche Flüssigkeit wird mittels eines Piezo-Aktors 20 eingewirkt. Der Piezo-Aktor 20 wirkt auf eine elastische Wand 22 der Flüssigkeitskammer 12 ein. Durch Anlegen einer Spannung an den Piezo-Aktor 20 wird die elastische Wand 22 verformt und ein Druckimpuls auf die in der Flüssigkeitskammer 12 vorhandene Flüssigkeit ausgeübt. Hierdurch erfolgt eine Abgabe eines Tropfens 18 beispielsweise in Richtung einer Mikrotiterplatte 24 zum Befüllen von in der Mikrotiterplatte 24 befindlichen Wells 26.

Bei der in Fig. 3 gezeigten Anregungspulsform handelt es sich um eine mögliche Spannungsimpulsfolge, die an den Piezo-Aktor 20 zum Erzeugen von Tröpfchen 18 angelegt wird.

Der in Fig. 3 dargestellte Rechteckimpuls erzeugt über einen Zeitraum t_1 eine am Piezo-Aktor 20 anliegende Spannung, die nach einer Periodendauer T wiederholt wird. Durch jeden Anregungspuls 28 erfolgt die Abgabe eines Tröpfchens 18. Anstelle eines Rechteckimpuls kann beispielsweise auch ein trapezförmiger Impuls oder ein Rechteckimpuls mit beispielsweise schräg abfallender Flanke verwendet werden. Ebenso ist es möglich, polygonförmige Impulse an den Piezo-Aktor 20 anzulegen, wobei ggf. vor oder nach dem Anregungspuls 28 eine in die entgegengesetzte Richtung weisende Spannung anliegt. Ferner ist es

beispielsweise auch möglich, sinusförmige Anregungspulse an den Piezo-Aktor 20 oder einen anderen Impulsgeber anzulegen.

Während eines Reinigungsschritts R (Fig. 4) wird eine beispielsweise sinusförmige Anregungsfrequenz an den Piezo-Aktor 20 angelegt. Die Frequenz kann beispielsweise von einer Minimalfrequenz f_{\min} zu einem Zeitpunkt t_1 bis auf eine Maximalfrequenz f_{\max} zu einem Zeitpunkt t_2 kontinuierlich erhöht werden. Nach dem Zeitpunkt t_2 wird die Frequenz sodann wieder kontinuierlich bis zu einem Zeitpunkt t_3 auf eine Minimalfrequenz f_{\min} verringert. Vorzugsweise werden innerhalb eines derartigen kontinuierlichen oder auch eines stufenweisen Variierens der Frequenz mehr als 50, vorzugsweise mehr als 80 und besonders bevorzugt mehr als 120 Schwingungsperioden erzeugt. Dies erfolgt vorzugsweise je Frequenzstufe.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Reinigen einer Flüssigkeitsfördervorrichtung (10), insbesondere zum Entfernen von Gasblasen, bei welchem in einem Reinigungsschritt (R) eine Flüssigkeitskammer (12) der Flüssigkeitsfördervorrichtung (10) mit Flüssigkeit gespült wird,

dadurch gekennzeichnet,

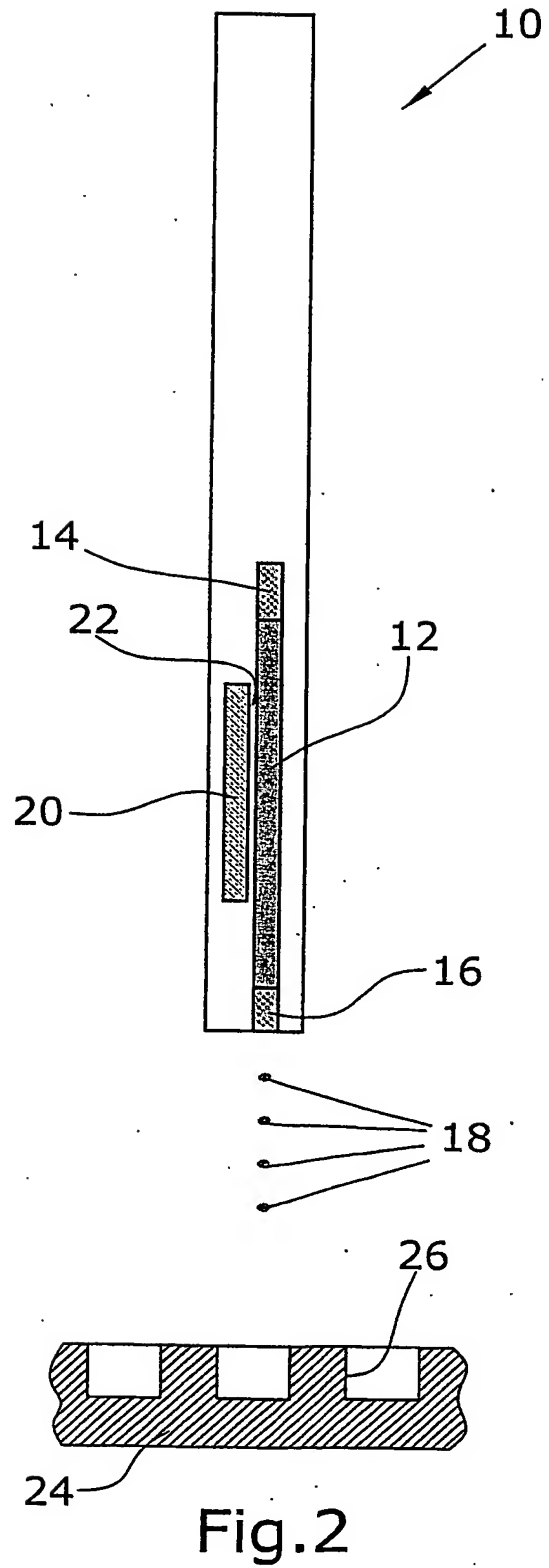
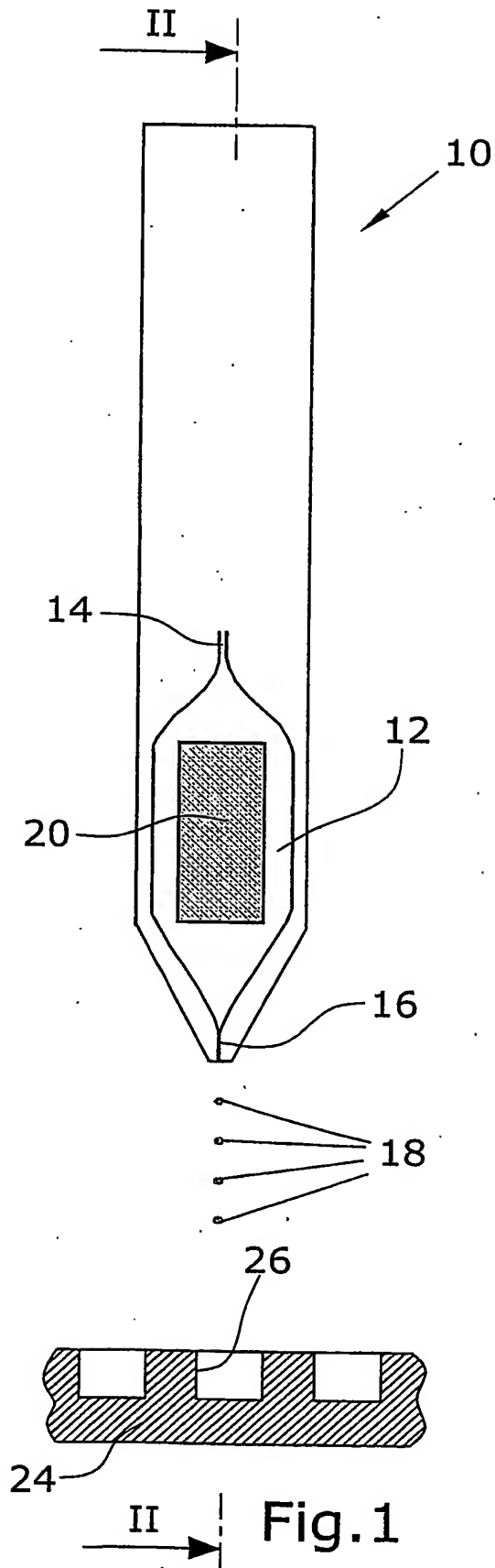
dass das in der Flüssigkeitskammer (12) befindliche Medium in Schwingungen versetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei welchem die Frequenz der Schwingungen während eines Reinigungsschrittes (R) variiert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei welchem die Schwingungen mittels eines Impulsgebers (20) erzeugt werden, der vorzugsweise auf eine elastische Wand (22) der Flüssigkeitskammer (12) einwirkt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, bei welchem die Frequenz des Impulsgebers (20) während eines Reinigungsschrittes (R) variiert wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, bei welchem die Frequenz derart gewählt wird, dass Verunreinigungen, insbesondere die Luftblasen, zerfallen.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 5, bei welchem eine Minimalfrequenz (f_{\min}) während des Reinigungsschrittes (R) mindestens 1 kHz, vorzugsweise mindestens 3 kHz beträgt.

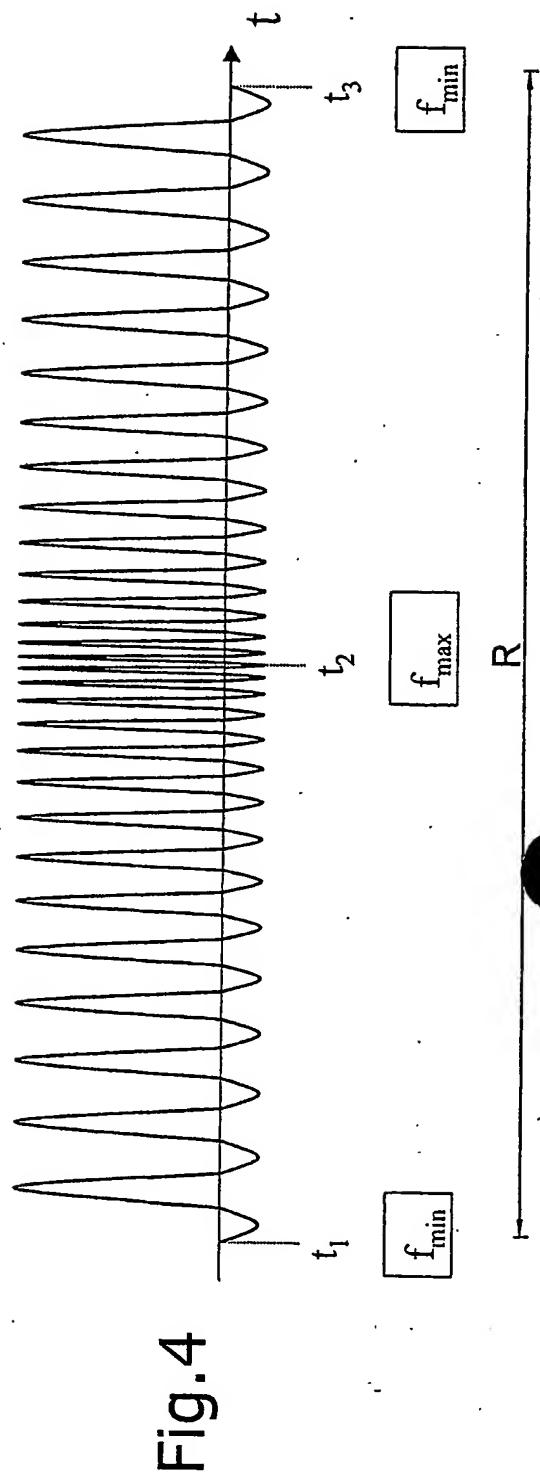
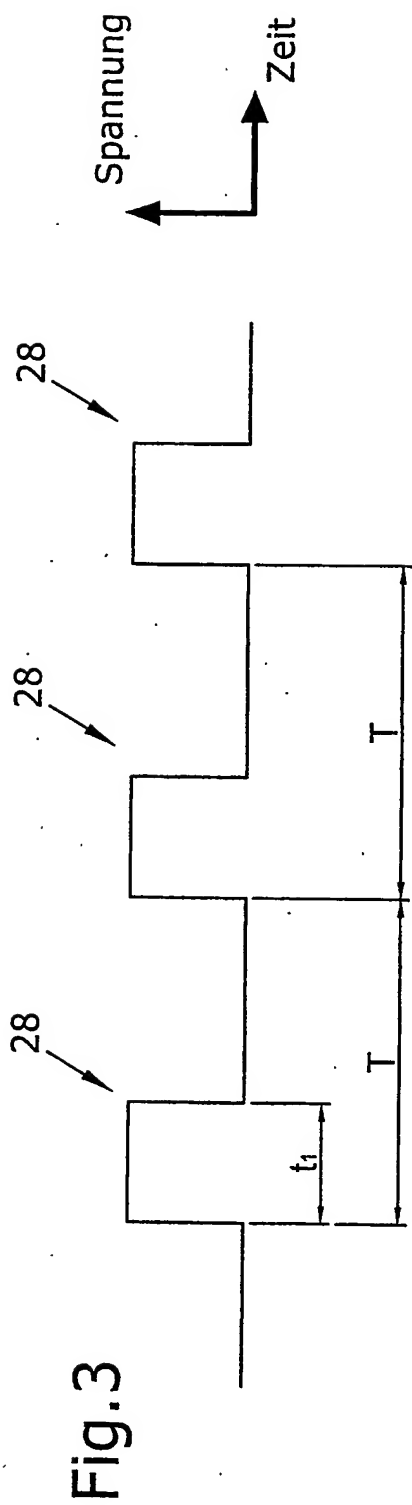
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 6, bei welchem eine Maximalfrequenz (f_{\max}) während eines Reinigungsschrittes (R) höchstens 60 kHz, vorzugsweise höchstens 40 kHz beträgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 7, bei welchem die Frequenz von einer Minimalfrequenz (f_{\min}) stufenweise erhöht wird und/ oder von einer Maximalfrequenz (f_{\max}) stufenweise erniedrigt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, bei welchem der Impulsgeber (20) mit dem Anregungspuls (28), der zur Abgabe von Tröpfchen (18) dient, betrieben wird.

Zusammenfassung

Bei einem Verfahren zum Reinigen einer Flüssigkeitsfördervorrichtung (10), wie einer Dispensier- oder Pipettiervorrichtung, kann in einem Reinigungsschritt (R) ein Spülen der Flüssigkeitskammer (12) erfolgen. Um in der Flüssigkeitskammer beispielsweise vorhandene Gasblasen zu entfernen, wird die in der Flüssigkeitskammer (12) vorhandene Flüssigkeit erfindungsgemäß während des Reinigungsschrittes (R) in Schwingungen versetzt.

(Fig. 1)





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.